



BIO

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Off nl gungsschrift**  
⑩ **DE 196 44 501 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 K 14/705**  
// C12N 15/70

⑦1 Aktenzeichen: 196 44 501.9  
⑦2 Anmeldetag: 25. 10. 96  
⑦3 Offenlegungstag: 30. 4. 98

DE 196 44 501 A 1

⑦1 Anmelder:  
Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des  
öffentlichen Rechts, 69120 Heidelberg, DE

⑦4 Vertreter:  
Patentanwälte Dr. Bernard Huber, Dr. Andrea  
Schüßler, 81825 München

⑦2 Erfinder:  
Poustka, Annemarie, Dr., 69120 Heidelberg, DE;  
Bilke, Klaus, 69118 Heidelberg, DE; Gaul, Renate,  
76189 Karlsruhe, DE; Kioschis, Petra, 68542  
Heddesheim, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:  
WO 96 06 862 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 GABA<sub>A</sub>-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft eine GABA<sub>A</sub>-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein, eine ein solches kodierende DNA und ein Verfahren zur Herstellung eines solchen. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der DNA und des Proteins sowie gegen das Protein gerichtete Antikörper.

DE 196 44 501 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-untereinheit epsilon-verwandtes Protein, eine ein solches kodierende DNA und ein Verfahren zur Herstellung eines solchen. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der DNA und des Proteins sowie gegen das Protein gerichtete Antikörper.

Die Signal-Transmission an Synapsen im Gehirn verläuft unter Mithilfe von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Dies sind Membranproteine, die den Neurotransmitter  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) binden. Durch diese Bindung wird eine synaptische Inhibition ausgelöst, wobei Chlorid-Kanäle geöffnet werden. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren bestehen aus Untereinheiten, insbesondere solche der Klassen alpha, beta, gamma, delta, epsilon und rho.

Es wird angedacht, gezielt in die Signal-Transmission im Gehirn einzugreifen. Hierzu ist es allerdings notwendig, die einzelnen Faktoren und Vorgänge der Signal-Transmission zu kennen und verstanden zu haben. Beides ist bisher nur unzureichend erfolgt.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem die Signal-Transmission im Gehirn untersucht und gegebenenfalls beeinflusst werden kann.

Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenstände in den Patentansprüchen erreicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein GABA<sub>A</sub>-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein, wobei das Protein die Aminosäuresequenz von Fig. 1 oder eine hiervon durch eine oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz umfaßt.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Erkenntnis des Anmelders, daß in Tieren, besonders Säugetieren, ganz besonders dem Menschen, ein Protein existiert, das Homologien zu einer GABA<sub>A</sub>-Rezeptoruntereinheit epsilon, gegebenenfalls eine GABA<sub>A</sub>-Rezeptoruntereinheit epsilon-Aktivität aufweist, sich aber von einer bekannten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoruntereinheit epsilon auf dem DNA-Level durch Hybridisierung unter üblichen Bedingungen unterscheidet. Ein solches Protein weist die Aminosäuresequenz von Fig. 1 oder eine hiervon durch eine oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz auf. Letztere Aminosäuresequenz wird z. B. durch jene von Fig. 2 dargestellt.

In der vorliegenden Erfindung wird ein vorstehendes Protein mit "GABA<sub>A</sub>-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein" (GVP) bezeichnet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine für ein (GVP) kodierende Nukleinsäure. Dies kann eine RNA oder eine DNA sein. Letztere kann z. B. eine genomische DNA oder eine cDNA sein. Bevorzugt ist eine DNA, die folgendes umfaßt:

- (a) die DNA von Fig. 3 oder eine hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche DNA,
- (b) eine mit der DNA von (a) hybridisierende DNA, oder
- (c) eine mit der DNA von (a) oder (b) über den degenerierten genetischen Code verwandte DNA.

Der Ausdruck "hybridisierende DNA" weist auf eine DNA hin, die unter üblichen Bedingungen, insbesondere bei 20°C unter dem Schmelzpunkt der DNA, mit einer DNA von (a) hybridisiert.

Die DNA von Fig. 3 wurde bei der DSM (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) als Qc11C8 unter DSM 11196 am 2. Oktober 1996 hinterlegt.

Weiterhin bevorzugt ist die DNA von Fig. 1 und Fig. 2.

Die DNA von Fig. 2 unterscheidet sich von jener von Fig. 1 darin, daß 96 bp zwischen den Positionen 378-474 fehlen. Die von beiden DNAs kodierten (GVPs) unterscheiden sich entsprechend, d. h. (GVP) von Fig. 2 ist um 32 Aminosäuren kürzer als jenes von Fig. 1.

Nachstehend wird eine erfindungsgemäße DNA in Form einer cDNA beschrieben. Diese steht beispielhaft für jede unter die vorliegende Erfindung fallende DNA.

Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen cDNA ist es günstig, von einer cDNA-Bibliothek aus adulter, menschlicher cerebraler Cortex, z. B. von einer der Bestell-Nr. HL1162a (Clontech) auszugeben. Diese Bibliothek wird mit einem DNA-Fragment, z. B. 58g2B18, hybridisiert, das aus dem Cosmid-Klon Qc11C8 mittels direkter cDNA Selektion isoliert wird (vgl. Korn, B. et al., Hum.Mol.Genet.4, (1992), 235-242). Der Cosmid-Klon Qc11C8 wird aus einer Xq28 spezifischen Cosmid-Bibliothek erhalten (vgl. Rogner, U.C. et al., Human Molecular Genetics, Band 3, Nr. 12 (1994), 2137-2146).

Eine erfindungsgemäße cDNA kann in einem Vektor bzw. Expressionsvektor vorliegen. Beispiele solcher sind dem Fachmann bekannt. Im Falle eines Expressionsvektors für E. coli sind dies z. B. pGEMEX, pUC-Derivate, pGEX-2T, pET3b und pQE-8, wobei letzterer bevorzugt ist. Für die Expression in Hefe sind z. B. pY100 und Ycpad1 zu nennen, während für die Expression in tierischen Zellen z. B. pKCR, pEFBOS, cDM8 und pCEV4, anzugeben sind. Für die Expression in Insektenzellen eignet sich besonders der Baculovirus-Expressionsvektor pAcSGHisNT-A.

Der Fachmann kennt geeignete Zellen, um eine, erfindungsgemäße, in einem Expressionsvektor vorliegende cDNA zu exprimieren. Beispiele solcher Zellen umfassen die E.coli-Stämme HB101, DH1, x1776, JM101, JM109, BL21 und SG 13009, wobei letzterer bevorzugt ist, den Hefe-Stamm Saccharomyces cerevisiae und die tierischen Zellen Ltk, 3T3, FM3A, CHO, COS, Vero und HeLa sowie die Insektenzellen sf9.

Der Fachmann weiß, in welcher Weise eine erfindungsgemäße cDNA in einen Expressionsvektor inseriert werden muß. Ihm ist auch bekannt, daß diese DNA in Verbindung mit einer für ein anderes Protein bzw. Peptid kodierenden DNA inseriert werden kann, so daß die erfindungsgemäße cDNA in Form eines Fusionsproteins exprimiert werden kann.

Des weiteren kennt der Fachmann Bedingungen, transformierte bzw. transfizierte Zellen zu kultivieren. Auch sind ihm Verfahren bekannt, das durch die erfindungsgemäße cDNA exprimierte Protein zu isolieren und zu reinigen. Ein solches Protein, das auch ein Fusionsprotein sein kann, ist somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein gegen ein vorstehendes Protein bzw. Fusionsprotein gerichteter Antikörper. Ein solcher Antikörper kann durch übliche Verfahren hergestellt werden. Er kann polyklonal bzw. monoklonal sein. Zu seiner Herstellung ist es günstig, Tiere, insbesondere Kaninchen oder Hühner für einen polyklonalen und Mäuse für einen monoklonalen Antikörper, mit einem vorstehenden (Fusions)protein oder Fragmenten davon zu immunisieren. Weitere "Booster" der Tiere können mit dem gleichen (Fusions)protein oder Fragmenten davon erfolgen. Der polyklonale Antikörper kann dann aus dem Serum bzw. Eigelb der Tiere erhalten werden. Für den monoklonalen Antikörper werden Milzzellen der Tiere mit Myelomzellen fusioniert.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, die Signal-Transmission im Gehirn zu untersuchen. Mit einem erfindungsgemäßen Antikörper kann (GVP) in Gehirnzellen von Personen nachgewiesen werden. Es kann eine Beziehung

von (GVP) zur Transmission von Signalen hergestellt werden. Ferner kann mit einem erfindungsgemäßen (GVP) ein gegen dieses Protein gerichteter Autoantikörper nachgewiesen werden. Beide Nachweise können durch übliche Verfahren, insbesondere einen Western Blot, einen ELISA, eine Immunpräzipitation oder durch Immunfluoreszenz, erfolgen. Desweiteren kann mit einer erfindungsgemäßen Nukleinsäure, insbesondere einer DNA und hiervon abgeleiteten Primern, die Expression des für (GVP) kodierenden Gens nachgewiesen werden. Dieser Nachweis kann in üblicher Weise, insbesondere in einem Southern Blot, erfolgen.

Darüberhinaus eignet sich die vorliegende Erfindung, regulierend in die Transmission von Signalen im Gehirn von Personen einzugreifen. Mit einem erfindungsgemäßen Antikörper kann (GVP) in Personen inhibiert werden. Ferner kann dies durch eine erfindungsgemäße Nukleinsäure, insbesondere DNA erreicht werden. Hierzu wird die Nukleinsäure, z. B. als Basis für die Erstellung von Anti-Sinn-Oligonukleotiden zur Expressions-Inhibierung des für (GVP) kodierenden Gens verwendet.

Desweiteren eignet sich die vorliegende Erfindung, Substanzen zu finden, die spezifisch an (GVP) binden und es beeinflussen. Hierzu kann es günstig sein, eine Zelllinie zu etablieren, die neben (GVP) auch weitere GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-untereinheiten exprimiert. Ferner kann eine solche Expression in *Xenopus* Oocyten erfolgen. Als Substanzen, die einen Einfluß auf (GVP) haben könnten, sind insbesondere Benzodiazepine, Barbiturate, beta-Carboline und Neurosteroidoide denkbar. Der Einfluß von Substanzen kann durch übliche Verfahren, insbesondere pharmakologische und elektrophysiologische Verfahren, untersucht werden. Beispielfhaft wird auf Radioliganden-Bindungstests und die Anwendung der Patch Clamp Technik an ganzen Zellen (vgl. Pritchett et al., *Nature* 338, (1989), 582–585) verwiesen.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, daß (GVP) auch in einem GABA<sub>A</sub>-Rezeptor vorliegen kann. Ein solcher ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die genannten Anwendungen von (GVP), insbesondere die Anwendung zur Suche nach es beeinflussenden Substanzen, betrifft somit auch einen (GVP) enthaltenden GABA<sub>A</sub>-Rezeptor.

Die vorliegende Erfindung stellt somit einen großen Beitrag zum Verständnis der Signal-Transmission im Gehirn und zu einem möglichenregulierenden Eingreifen dar.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 zeigt die Basensequenz einer erfindungsgemäßen cDNA sowie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz eines erfindungsgemäßen (GVP),

Fig. 2 zeigt die Basensequenz einer erfindungsgemäßen cDNA sowie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz eines erfindungsgemäßen (GVP) und

Fig. 3 zeigt die Basensequenz einer für ein erfindungsgemäßes (GVP) kodierenden, genomischen DNA. Die Angabe --- weist auf einen nicht-sequenzierten DNA-Bereich hin. Ferner weist die Unterstreichung auf jene Sequenzen hin, die sich in der DNA von Fig. 1 wiederfinden.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

#### Beispiel 1

##### Herstellung und Reinigung eines erfindungsgemäßen (GVP)

Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen (GVP) wurde die DNA von Fig. 1 als Template verwendet. Es wurde ein PCR-Verfahren durchgeführt. Bezüglich der DNA von Fig.

1 wurde als Primer-Paar verwendet:

5'-TATTATAGGATCCAGAGCGTGAGCCGCGACCT-3'  
5'-TTAATTGATCCAGGTTGCCCCACAGGGTAC-3'

Der PCR-Ansatz bzw. die PCR-Bedingungen waren jeweils wie folgt:

#### PCR-Ansatz

Template DNA (Fig. 1): 1 µl = 1 ng  
Pfu-Polymerase 10x-Puffer: 10 µl = 1 x  
DMSO: 10 µl = 10%  
dNTP's: 1 µl = je 200 µM  
Oligonukleotide, je 1,5 µl: 3 µl = je 150 ng  
H<sub>2</sub>O-bidest: ad 99 µl

#### PCR-Bedingungen

– 92°C –5 min  
– Zugabe von 1 µl Pfu-Polymerase (Stratagene) = 2,5 Einheiten  
– Zugabe von Paraffin

#### PCR

92°C 1 min  
60°C 1 min 1 Zyklus  
72°C 10 min  
92°C 1 min  
60°C 1 min 39 Zyklen  
72°C 2 min  
72°C 10 min 1 Zyklus

Die amplifizierte DNA wurde jeweils mit BamHI gespalten und in den mit BamHI gespaltenen Expressionsvektors pQE-8 (Diagen) inseriert. Es wurde das Expressionsplasmid pQ/GVP-1 erhalten. Ein solches kodiert für ein Fusionsprotein aus 6 Histidin-Resten (N-Terminuspartner) und dem erfindungsgemäßen (GVP) von Fig. 1 (C-Terminuspartner). pQ/GVP-G-1 wurde zur Transformation von *E. coli* SG 13009 (vgl. Gottesman, S. et al., *J. Bacteriol.* 148, (1981), 265–273) verwendet. Die Bakterien wurden in einem LB-Medium mit 100 mg/ml Ampicillin und 25 µg/ml Kanamycin kultiviert und 4 h mit 60 µM Isopropyl-β-D-Thiogalactopyranosid (IPTG) induziert. Durch Zugabe von 6 M Guanidinhydrochlorid wurde eine Lyse der Bakterien erreicht, anschließend wurde mit dem Lysat eine Chromatographie (Ni-NTA-Resin) in Gegenwart von 8 M Harnstoff entsprechend der Angaben des Herstellers (Diagen) des Chromatographie-Materials durchgeführt. Das gebundene Fusionsprotein wurde in einem Puffer mit pH 3,5 eluiert. Nach seiner Neutralisierung wurde das Fusionsprotein einer 18% SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterworfen und mit Coomassie-Blau angefärbt (vgl. Thomas, J.O. und Kornberg, R.D., *J. Mol. Biol.* 149 (1975), 709–733).

Es zeigte sich, daß ein erfindungsgemäßes (Fusions)protein in hochreiner Form hergestellt werden kann.

#### Beispiel 2

##### Herstellung und Nachweis eines erfindungsgemäßen Antikörpers

Ein erfindungsgemäßes Fusionsprotein von Beispiel 1 wurde einer 18% SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterzogen. Nach Anfärbung des Gels mit 4 M Natriumace-

tat wurde eine ca. 54 kD Bande aus dem Gel herausgeschnitten und in Phosphat gepufferter Kochsalzlösung inkubiert. Gel-Stücke wurden sedimentiert, bevor die Proteinkonzentration des Überstandes durch eine SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese, der eine Coomassie-Blau-Färbung folgte, bestimmt wurde. Mit dem Gel-gereinigten Fusionsprotein wurden Tiere wie folgt immunisiert:

#### Immunisierungsprotokoll für polyklonale Antikörper im Kaninchen

Pro Immunisierung wurden 35 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,7 ml PBS und 0,7 ml komplettem bzw. inkomplettem Freund's Adjuvans eingesetzt.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)

Tag 14: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans; icFA)

Tag 28: 3. Immunisierung (icFA)

Tag 56: 4. Immunisierung (icFA)

Tag 80: Ausbluten

Das Serum des Kaninchens wurde im Immunoblot getestet. Hierzu wurde ein erfindungsgemäßes Fusionsprotein von Beispiel 1 einer SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterzogen und auf ein Nitrocellulosefilter übertragen (vgl. Khyse-Andersen, J., J. Biochem. Biophys. Meth. 10, (1984), 203-209). Die Western Blot-Analyse wurde wie in Bock, C.-T. et al., Virus Genes 8, (1994), 21 5-229, beschrieben, durchgeführt. Hierzu wurde das Nitrocellulosefilter eine Stunde bei 37°C mit einem ersten Antikörper inkubiert. Dieser Antikörper war das Serum des Kaninchens (1 : 10000 in PBS). Nach mehreren Waschschritten mit PBS wurde das Nitrocellulosefilter mit einem zweiten Antikörper inkubiert. Dieser Antikörper war ein mit alkalischer Phosphatase gekoppelter monoklonaler Ziege Anti-Kaninchen-IgG-Antikörper (Dianova) (1 : 5000) in PBS. Nach 30minütiger Inkubation bei 37°C folgten mehrere Waschschriffe mit PBS und anschließend die alkalische Phosphatase-Nachweisreaktion mit Entwicklerlösung (36 µM 5, Bromo-4-chloro-3-indolylphosphat, 400 µM Nitroblau-tetrazolium, 100 mM Tris-HCl, pH 9.5, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>) bei Raumtemperatur, bis Banden sichtbar waren.

Es zeigte sich, daß erfindungsgemäße, polyklonale Antikörper hergestellt werden können.

#### Immunisierungsprotokoll für polyklonale Antikörper im Huhn

Pro Immunisierung wurden 40 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,8 ml PBS und 0,8 ml komplettem bzw. inkomplettem Freund's Adjuvans eingesetzt.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)

Tag 28: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans; icFA)

Tag 50: 3. Immunisierung (icFA)

Aus Eigelb wurden Antikörper extrahiert und im Western Blot getestet. Es wurden erfindungsgemäße, polyklonale Antikörper nachgewiesen.

#### Immunisierungsprotokoll für monoklonale Antikörper der Maus

Pro Immunisierung wurden 12 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,25 ml PBS und 0,25 ml komplettem bzw. inkomplettem Freund's Adjuvans eingesetzt; bei der 4. Immunisierung war das Fusionsprotein in 0,5 ml (ohne Adjuvans) gelöst.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)

Tag 28: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans;

icFA)

Tag 56: 3. Immunisierung (icFA)

Tag 84: 4. Immunisierung (PBS)

Tag 87: Fusion

Überstände von Hybridomen wurden im Western Blot getestet. Erfindungsgemäße, monoklonale Antikörper wurden nachgewiesen.

#### Patentansprüche

1. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein, wobei das Protein die Aminosäuresequenz von Fig. 1 oder eine hiervon durch eine oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz umfaßt.
2. Protein nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Aminosäuresequenz von Fig. 2 umfaßt.
3. Protein nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es von einem GABA<sub>A</sub>-Rezeptors umfaßt ist.
4. DNA nach Anspruch 1, wobei die DNA umfaßt:
  - (a) die DNA von Fig. 1 oder eine hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche DNA,
  - (b) eine mit der DNA von (a) hybridisierende DNA oder
  - (c) eine mit der DNA von (a) oder (b) über den degenerierten genetischen Code verwandte DNA.
5. DNA nach Anspruch 4, nämlich die DNA von Fig. 3.
6. DNA nach Anspruch 4, nämlich die DNA von Fig. 2.
7. Expressionsplasmid, umfassend die DNA nach einem der Ansprüche 4 bis 6.
8. Transformante, enthaltend das Expressionsplasmid nach Anspruch 7.
9. Verfahren zur Herstellung des Proteins nach einem der Ansprüche 1 oder 2, umfassend die Kultivierung der Transformante nach Anspruch 8 unter geeigneten Bedingungen.
10. Antikörper, gerichtet gegen das Protein nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
11. Verwendung des Proteins nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Reagens zur Diagnose und/oder Therapie.
12. Verwendung der DNA nach einem der Ansprüche 4 bis 6 als Reagens zur Diagnose und/oder Therapie.
13. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Therapie das Auffinden von das Protein nach einem der Ansprüche 1 bis 3 beeinflussenden Substanzen umfaßt.
14. Verwendung des Antikörpers nach Anspruch 10 als Reagens zur Diagnose und/oder Therapie.

Hierzu 8 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

5' Ende  
-54 GCCAGAGCGTGAGCCGCGACCTCCGCGCAGGTGGTCGCGCCGGTCTCCGCGGAA

1 ATGTTGTCCAAAGTTCTTCCAGTCCTCCTAGGCATCTTATTGATCCTCCAGTCGAGGGTC  
1 M L S K V L P V L L G I L L I L Q S R V

61 GAGGGACCTCAGACTGAATCAAAGAATGAAGCCTCTTCCCGTGATGTTGTCTATGGCCCC  
21 E G P Q T E S K N E A S S R D V V Y G P

121 CAGCCCCAGCCTCTGGAAAATCAGCTCCTCTCTGAGGAAACAAAGTCAACTGAGACTGAG  
41 Q P Q P L E N Q L L S E E T K S T E T E

181 ACTGGGAGCAGAGTTGGCAAACCTGCCAGAAGCCTCTCGCATCCTGAACACTATCCTGAGT  
61 T G S R V G K L P E A S R I L N T I L S

241 AATTATGACCACAAACTGCGCCCTGGCATTGGAGAGAAGCCCACTGTGGTCACTGTTGAG  
81 N Y D H K L R P G I G E K P T V V T V E

301 ATCTCCGTCAACAGCCTTGGTCCTCTCTCTATCCTAGACATGGAATACACCATTGACATC  
101 I S V N S L G P L S I L D M E Y T I D I

361 ATCTTCTCCCAGACCTGGTACGACGAACGCCTCTGTTACAACGACACCTTTGAGTCTCTT  
121 I F S Q T W Y D E R L C Y N D T F E S L

421 GTTCTGAATGGCAATGTGGTGAGCCAGCTATGGATCCCGGACACCTTTTTTAGGAATTCT  
141 V L N G N V V S Q L W I P D T F F R N S

481 AAGAGGACCCACGAGCATGAGATCACCATGCCCAACCAGATGGTCCGCATCTACAAGGAT  
161 K R T H E H E I T M P N Q M V R I Y K D

541 GGCAAGGTGTTGTACACAATTAGGATGACCATTGATGCCGGATGCTCACTCCACATGCTC  
181 G K V L Y T I R M T I D A G C S L H M L

601 AGATTTCCAATGGATTCTCACTCTTGCCCTCTATCTTTCTCTAGCTTTTCCTATCCTGAG  
201 R F P M D S H S C P L S F S S F S Y P E

661 AATGAGATGATCTACAAGTGGGAAAATTTCAAGCTTGAAATCAATGAGAAGAACTCCTGG  
221 N E M I Y K W E N F K L E I N E K N S W

721 AAGCTCTTCCAGTTTGATTTTACAGGAGTGAGCAACAAAACCTGAAATAATCACAACCCCA  
241 K L F Q F D F T G V S N K T E I I T T P

781 GTTGGTGACTTCATGGTCATGACGATTTTCTTCAATGTGAGCAGGCGGTTTGGCTATGTT  
261 V G D F M V M T I F F N V S R R F G Y V

841 GCCTTTCAAAACCTATGTCCCTTCTTCCGTGACCACGATGCTCTCCTGGGTTTCCCTTTTGG  
281 A F Q N Y V P S S V T T M L S W V S F W

901 ATCAAGACAGAGTCTGCTCCAGCCCGGACCTCTCTAGGGATCACCTCTGTTCTGACCATG  
301 I K T E S A P A R T S L G I T S V L T M

961 ACCACGTTGGGCACCTTTTCTCGTAAGAATTTCCCGCGTGTCTCCTATATCACAGCCTTG  
321 T T L G T F S R K N F P R V S Y I T A L

Fig. 1 Fortsetzung

1021 GATTTCTATATCGCCATCTGCTTCGTCTTCTGCTTCTGCGCTCTGTTGGAGTTTGCTGTG  
341 D F Y I A I C F V F C F C A L L E F A V

1081 CTCAACTTCCTGATCTACAACCAGACAAAAGCCCATGCTTCTCCTAAACTCCGCCATCCT  
361 L N F L I Y N Q T K A H A S P K L R H P

1141 CGTATCAATAGCCGTGCCCATGCCCCGTACCCGTGCACGTTCCCCGAGCCTGTGCCCCGCCAA  
381 R I N S R A H A R T R A R S R A C A R Q

1201 CATCAGGAAGCTTTTGTGTGCCAGATTGTCACCACTGAGGGAAGTGATGGAGAGGAGCGC  
401 H Q E A F V C Q I V T T E G S D G E E R

1261 CCGTCTTGCTCAGCCCAGCAGCCCCCTAGCCCAGGTAGCCCTGAGGGTCCCCGCAGCCTC  
421 P S C S A Q Q P P S P G S P E G P R S L

1321 TGCTCCAAGCTGGCCTGCTGTGAGTGGTGCAAGCGTTTAAAGAAGTACTTCTGCATGGTC  
441 C S K L A C C E W C K R F K K Y F C M V

1381 CCCGATTGTGAGGGCAGTACCTGGCAGCAGGGCCGCTCTGCATCCATGTCTACCGCCTG  
461 P D C E G S T W Q Q G R L C I H V Y R L

1441 GATACTACTCGAGAGTTGTTTTCCAGTGACTTTCTTCTTCTCAATGTGCTCTACTGG  
481 D N Y S R V V F P V T F F F F N V L Y W

1501 CTTGTTTGCCTTAACTTGTAGGTACCAGCTGGTACCCTGTGGGGCAACCTCTCCAGTTCC  
501 L V C L N L

1561 CCAGGAGGTCCAAGCCCCCTTGCCAAGGGAGTTGGGGGAAAGCAGCAGCAGCAGCAGGAGC  
1621 GACTAGAGTTTTTTCTGCCCCATTCCCCAAACAGAAGCTTGACAGAGGGTTTGTCTTTGCT  
1681 GCCCCCTCTCCCTACCTGGCCCATTCAGTGAGTTTCTCAGCAGACCATTTCAAATTATT  
1741 AATAAATGGGCCACCTCCCTCTTCTTAAGGAGCATCCGTGATGCTCAGTGTTCAAAACC  
1801 ACAGCCACTTAGTGATCAGCTCCCTAAAACCATGCCTAAGTACAGGCGGATTAGCTATCT  
1861 TCCAACAATGCTGACCACCAGACAATTACTGCATTTTTCCAGAAGCCCACTATTGCCTTT  
1921 GCAGTGCTTTTCGGCCCAGTTCTGGCCTCAGCCTCAAAGTGCACCGACTAGTTGCTTGCCT  
1981 ATACCTGGCACCTCATTAAGATGCTGGGCAGCAGTATAACAGGAGGAAGAGATCCCTCTC  
2041 CTTTGGTCAGATTATTATGTTCTCAGTTCTCTCTCCCTGCTACCCCTTTCTCTGCAGATA  
2101 GATAGACACTGGCATTATCCCTTTAGGAAGAGGGGGGGGCAGCAAGAGAGCCTATTTGGG  
2161 ACAGCATTCCCTCTCTTGTGCTGCCATCTTTTCGTCTGCACTACCAATTCAATGCCCTTCA  
2221 TCCAATGGGTATCTATTTTTGTGTGTGATTATAGTAACTACTCCCTGCTTTATATGCCAC  
2281 CCTCTTCTTCTCTTTGACCCCTGTGACTCTTTCTGTAACCTTCCCAGTGACTTCCCTTA  
2341 GCCCTGACCAGGCACTAGGCCTTGGTGACTTCCTGGGGCCAAGAACTAAGGAAACTCGG  
2401 CTTTGCAACAGGCATTACTCGCCATTGATTGGTGCCCAAGGACCACTGTTCGGAGTT  
2461 CTATCACTTGCTTGACCCCTGGACCCATAAACCAGTCCACTGTTATACCCGGGGCACTCT  
2521 AACCATCACAATCAATCAATCAAATTCCCTTAAATTTGTATGGCACTGGAACCTTTGGCAA  
2581 AGCACTTTTGACAAGTTGTGTCTGATTGGAGCTTCATGATAGCCTTGTGACATCTTTAGG  
2641 GCAGGATTCTTATCCCCATTTTGCAGATGAAAACCTGAGTCACAGATTTCTGTGGGACT  
2701 GTGGATCTCACTGGAAGCTATCCAAGAGCCCACTGTACCTTCTAGACCACATGATAGGG  
2761 CTAGACAGCTCAGTTCACCATGATTCTTCTGTACCTCTGCTGGCACACCACTGGCAA  
2821 GGCCCAAGATGGCGACCTCTCTTTAGCTCAATTTCTGGGCCTGAGGTGCTCAGACTGCCC  
2881 CCAAGATCAAATCTCTCCTGGCTGTAGTAACCCAGTGGAATGAATTTGGACATGCCCAA  
2941 TGCTTCTATATGCTAAGTGAATCTGTGTCTGTAATTTGTTGGGGGGTGGATAGGGTGGG  
3001 GTCTCCATCTACTTTTTGTCCACCATCATCTGAAATGGGGGAAATATGTAAATAAATATATC  
3061 AGCAAAGC

3' Ende

Fig. 2

5' Ende  
-54 GCCAGAGCGTGAGCCGCGACCTCCGCGCAGGTGGTCGCGCCGGTCTCCGCGGAA

1 ATGTTGTCCAAAGTTCTTCCAGTCCTCCTAGGCATCTTATTGATCCTCCAGTCGAGGGTC  
1 M L S K V L P V L L G I L L I L Q S R V

61 GAGGGACCTCAGACTGAATCAAAGAATGAAGCCTCTTCCCGTGATGTTGTCTATGGCCCC  
21 E G P Q T E S K N E A S S R D V V Y G P

121 CAGCCCCAGCCTCTGGAAAATCAGCTCCTCTCTGAGGAAACAAAGTCAACTGAGACTGAG  
41 Q P Q P L E N Q L L S E E T K S T E T E

181 ACTGGGAGCAGAGTTGGCAAACCTGCCAGAAGCCTCTCGCATCCTGAACACTATCCTGAGT  
61 T G S R V G K L P E A S R I L N T I L S

241 AATTATGACCACAAACTGCGCCCTGGCATTGGAGAGAAGCCCACTGTGGTCACTGTTGAG  
81 N Y D H K L R P G I G E K P T V V T V E

301 ATCTCCGTCAACAGCCTTGGTCCTCTCTCTATCCTAGACATGGAATACACCATTGACATC  
101 I S V N S L G P L S I L D M E Y T I D I

361 ATCTTCTCCCAGACCTG 377  
121 I F S Q T W 126

378 GAATTCT  
127 N S

385 AAGAGGACCCACGAGCATGAGATCACCATGCCCAACCAGATGGTCCGCATCTACAAGGAT  
129 K R T H E H E I T M P N Q M V R I Y K D

445 GGCAAGGTGTTGTACACAATTAGGATGACCATTGATGCCCGATGCTCACTCCACATGCTC  
149 G K V L Y T I R M T I D A G C S L H M L

505 AGATTTCGAATGGATTCTCACTCTTGCCCTCTATCTTTCTCTAGCTTTTCCTATCCTGAG  
169 R F P M D S H S C P L S F S S F S Y P E

565 AATGAGATGATCTACAAGTGGGAAAATTTCAAGCTTGAAATCAATGAGAAGAACTCCTGG  
189 N E M I Y K W E N F K L E I N E K N S W

625 AAGCTCTTCCAGTTTGATTTTACAGGAGTGAGCAACAAAACCTGAAATAATCACAACCCCA  
209 K L F Q F D F T G V S N K T E I I T T P

685 GTTGGTGACTTCATGGTCATGACGATTTTCTTCAATGTGAGCAGGCGGTTTGGCTATGTT  
229 V G D F M V M T I F F N V S R R F G Y V

745 GCCTTTCAAACTATGTCCCTTCTTCCGTGACCACGATGCTCTCCTGGGTTTCTTTTGG  
249 A F Q N Y V P S S V T T M L S W V S F W

805 ATCAAGACAGAGTCTGCTCCAGCCCGGACCTCTCTAGGGATCACCTCTGTTCTGACCATG  
269 I K T E S A P A R T S L G I T S V L T M

865 ACCACGTTGGGCACCTTTTCTCGTAAGAATTTCCCGCGTGTCTCCTATATCACAGCCTTG  
289 T T L G T F S R K N F P R V S Y I T A L

Fig. 2 Fortsetzung

925 GATTTCTATATCGCCATCTGCTTCGTCTTCTGCTTCTGCGCTCTGTTGGAGTTTGCTGTG  
309 D F Y I A I C F V F C F C A L L E F A V

985 CTCAACTTCCTGATCTACAACCAGACAAAAGCCCATGCTTCTCCTAAACTCCGCCATCCT  
329 L N F L I Y N Q T K A H A S P K L R H P

1045 CGTATCAATAGCCGTGCCCATGCCCCGTACCCGTGCACGTTCCCGAGCCTGTGCCCGCCAA  
349 R I N S R A H A R T R A R S R A C A R Q

1105 CATCAGGAAGCTTTTGTGTGCCAGATTGTCACCACTGAGGGAAGTGATGGAGAGGAGCGC  
369 H Q E A F V C Q I V T T E G S D G E E R

1165 CCGTCTTGCTCAGCCCAGCAGCCCCCTAGCCCAGGTAGCCCTGAGGGTCCCCGCAGCCTC  
389 P S C S A Q Q P P S P G S P E G P R S L

1225 TGCTCCAAGCTGGCCTGCTGTGAGTGGTGCAAGCGTTTTAAGAAGTACTTCTGCATGGTC  
409 C S K L A C C E W C K R F K K Y F C M V

1285 CCCGATTGTGAGGGCAGTACCTGGCAGCAGGGCCGCTCTGCATCCATGTCTACCGCCTG  
429 P D C E G S T W Q Q G R L C I H V Y R L

1345 GATAACTACTCGAGAGTTGTTTTCCAGTGACTTTCTTCTTCTTCAATGTGCTCTACTGG  
449 D N Y S R V V F P V T F F F F N V L Y W

1409 CTTGTTTGCCTTAACTTGTAGGTACCAGCTGGTACCCTGTGGGGCAACCTCTCCAGTTCC  
469 L V C L N L

1465 CCAGGAGGTCCAAGCCCCCTTGCCAAGGGAGTTGGGGGAAAGCAGCAGCAGCAGCAGGAGC  
1525 GACTAGAGTTTTTCCTGCCCCATTCCCCAAACAGAAGCTTGCAGAGGGTTTGTCTTTGCT  
1585 GCCCCTCTCCCTACCTGGCCCATTCAGTGAGTTTTCTCAGCAGACCATTTCAAATTATT  
1545 AATAAATGGGCCACCTCCCTCTTCTTCAAGGAGCATCCGTGATGCTCAGTGTTCAAAC  
1705 ACAGCCACTTAGTGATCAGCTCCCTAAAACCATGCCTAAGTACAGGCGGATTAGCTATCT  
1765 TCCAACAATGCTGACCACCAGACAATTACTGCATTTTTCCAGAAGCCCACTATTGCCTTT  
1825 GCAGTGCTTTTCGGCCAGTTCTGGCCTCAGCCTCAAAGTGCACCGACTAGTTGCTTGCTT  
1885 ATACCTGGCACCTCATTAAAGATGCTGGGCAGCAGTATAACAGGAGGAAGAGATCCCTCTC  
1945 CTTTGGTCAGATTATTATGTTCTCAGTTCTCTCTCCCTGCTACCCCTTTCTCTGCAGATA  
2005 GATAGACACTGGCATTATCCCTTTAGGAAGAGGGGGGGGCAGCAAGAGAGCCTATTGGG  
2065 ACAGCATTCTCTCTTGCTGGCTCCATCTTTCGTCTGCACTACCAATTCAATGCCCTTCA  
2125 TCCAATGGGTATCTATTTTTGTGTGTGATTATAGTAACTACTCCCTGCTTTATATGCCAC  
2185 CCTCTTCTCTCTTTGACCCCTGTGACTCTTTCTGTAACTTTCCAGTGACTTCCCCTA  
2245 GCCCTGACCAGGCACTAGGCCTTGGTGACTTCCTGGGGCCAAGAACTAAGGAACTCGG  
2305 CTTTGCAACAGGCATTACTCGCCATTGATTGGTGCCACCCAGGGCACACTGTCTGGAGTT  
2365 CTATCACTTGCTTGACCCCTGGACCCATAAACCAGTCCACTGTTATACCCGGGGCACTCT  
2425 AACCATCACAATCAATCAATCAAATTCCTTAAATTTGTATGGCACTGGAACCTTTGGCAA  
2485 AGCACTTTTGACAAGTTGTGTCTGATTGGAGCTTCATGATAGCCTTGTGACATCTTTAGG  
2545 GCAGGATTCTTATCCCCATTTTGAGATGAAAACCCTGAGTCACAGATTTCTGGGACT  
2605 GTGGATCTCACTGGAAGCTATCCAAGAGCCCAGTGTACCTTCTAGACCACATGATAGGG  
2665 CTAGACAGCTCAGTTCACCATGATTCTCTTCTGTACCTCTGCTGGCACACCAGTGGCAA  
2725 GGCCAGAAATGGCGACCTCTCTTATGCTCAATTTCTGGGCTGAGGTGCTCAGACTGCCC  
2785 CCAAGATCAAATCTCTCCTGGCTGTAGTAACCCAGTGAATGAATTTGGACATGCCCCAA  
2845 TGCTTCTATATGCTAAGTGAAATCTGTGTCTGTAATTTGTTGGGGGGTGGATAGGGTGGG  
2905 GTCTCCATCTACTTTTTGTCAACCATCATCTGAAATGGGGAAATATGTAAATAAATATATC  
2965 AGCAAAGC  
3' Ende



Fig. 3

5' Ende

GCCAGAGCGTGAGCCGCGACCTCCGCGCAGGTGGTCGCGCCGGTCTCCGCGGAAATGTTG  
TCCAAAGTTCTTCCAGTCCTCCTAGGCATCTTATTGATCCTCCAGTCGAGGTGAGTCTCC  
ATCCCGGGACCGGGAGCCCTTCGCGCCAGCTCCCTCTCCCCGGGAGCCGGACGGCTCC  
CGGGACCCAGCGGCCCCGCGTTCCTCGAGCCCCGCGCCCGCTTTG-----  
GCTTTTAAATAAAATAAGATCCAGATATTAGCAAGTGGGGCATTGATTTTAAAAACA  
CTTTTTATGGAATTAGAACATGTATACAGAGAAGTGCTCAAATCATAAGTGTACAGCTGA  
TGAGTTGTGAGAATATGACCACAGCGGTGTAAAGAAAGCCAAATCAAGGACCCGAATGTG  
AGCAGGACCTCAGAAGCCCCCTTTGTCACTGCCTCCAGCAAAGGCAGCACTATCCGGAC  
TTCTAACACCATCGGTGAGTTTCATACCTTGGCAGATGGCCTTTAACATTTTGTTTAAT  
TCAATTATTCTTACTAATCTTCTTTCTTTTCTTGGCTGTGGTGCATGGCTGTGGAGCTCA  
GGGTGGACTCCTGTTGGGCAGCCAGTTCCTGGATGGCTGTCTGTGGGTGGAGGACTCCTG  
CCTTTCCTGTTTAGACACCCACAAAGGCTGCTCTTTAGCCTCCTTCCCTTCATCCCCCTC  
CCCTGCCCCCAGTGCAACGAGTATTACACAACCAACAAAACCGCAAAATATTCCACAAT  
TTTCTGGTCTCTCTGGGAGAGGCCGCTCTGGCTTTTCGAAGCATTCTCTCAGCCCTGG  
CCCTCTGCCTGCTCCTCACTCCTGGTTGGTCTGGTGCAGGCTGACTAGAGGCCAAGGCTA  
GTACAGTGGGCGAGCGCTCAGACATAAATGCCCTCTTCATTTACGTGTAAACATTCTTT  
TAAAATCTAGGTCTTGGTTTGTGATTTTTTCTTAAATAAAAGAGTGATCATAAAAGAG  
GGACAGCATAGAAAGTCCCCAAAGAGCAGCAAGTTTTTAAAGAAATTACAAGCCTAATC  
TGTCACTGTCTTATAATTTGCTATTACCAGTCACAATTTAACTAGGTTTTGTGTTGAAA  
CTTGTTTTGGTTTGCTCTGTCCCAAGAGGCACTAGCTGGGGCCCTACAGAGTGCAGGG  
CAGAGCTTCATTTTTCTGTTTGAATGTTCTAGGGTTCGAGGGACCTCAGACTGAATCAAAGA  
ATGAAGCCTCTTCCCGTGATGTTGTCTATGGCCCCCAGCCCCAGCCTCTGGAAAATCAGC  
TCCTCTCTGAGGAAACAAAGTCAACTGAGACTGAGACTGGGAGCAGAGTTGGCAAACCTGC  
CAGAAGCCTCTCGCATCTTGAACACTATCCTGAGTAATTATGACCACAAACTGCGCCCTG  
GCATTGGAGGTGAGGAGCAGAACGAGTTCCTTCCCTCCTAGAGGGTCCAGGGTTGAGG  
GCATCTGCTATTGACCTGTCAGGTAAGAGATATTAAGTCTATTCTCAGCAGTGTCAATTGAC  
CTTGATCAAGACTTTTCCCTTCTCTCGCCCTCAGTTTTTCCAGTGGTAAATGAGAGGAC  
TAACTAGATTGTTGATCTTCAAGATGTGTGTTCAATTCTTAACAGTCCGTGAGCTTGGT  
TTTGCCATGAAAGAATAAATAAAGAAATAGGATTAGATGCTGAAACTGTGTGGTCCAACA  
CTTACTTGACTCCCCCTTTCATCCCCCTCTGACCACTTCTCCCCCGTCCCATGCGCCTGTG  
TGACACTTACCCTCTGCTCCGCCCCCTGCCATTAGAGAGAAGCCCACTGTGGTCACTGTT  
GAGATCTCCGTCAACAGCCTTGGTCTCTCTCTATCCTAGACATGGAATACACCATTGAC  
ATCATCTTCTCCAGACCTGGTACGACGAACGCCTCTGTTACAACGACACCTTTGAGTCT  
CTTGTTCTGAATGGCAATGTGGTGAGCCAGCTATGGATCCCGGACACCTTTTATAGGAAT  
TCTAAGAGGACCCACGAGCATGAGATCACCATGCCCAACCAGATGGTCCGCATCTACAAG  
GATGGCAAGGTGTTGTACACAATTAGGTATGTCAAGCCTCTGGAGTCTCACTTCCCTGGAA  
TTCTCTCTCCCCCTTCTGATAATTTTAGCTAAAGATCCATGGGCAGAGATCTCATCCTGAA  
TGATACCTCTAAGGGCCTGTCCAGCTTTCCTAGACCATGAGCTCAGCCCCCTTATGTAAC  
AGATATAGAGGCCTCAAAATAGAAAGATATTGCTTAAAGCCACACACCAAGTTTGTGGCA  
GAGCTGGAAGTGGTACTCAGTTACTTGGCTCCGAGTCCAGAGCTCCCTCAACTAGGATGT  
GCCAGTATGACTGCATTATCTAGACAATTCATCCTAAGTGGGCACTCGATACAAAGATA  
CGTCCACAGTGGTGGAAATTGTTCAAGGCAGAGCAGCAGCAGGTAAGTGGCAAAGGTACCTA  
AGATCGAGTTGGATACTTGAATTCACAGCGGGAAGGTTGTGTGTGGGGATAGCAGGG  
AGGATGTTGGCAGGTCTTGAAACTAGGCTGGGCGAGAAAACAAAAGCCGATCGAAGTTG  
CTCCATACGTTTTCTCTAATGATGGAGCCCAAAGTAACCAGATACTTCTAAGCTGTTTGT  
TGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTT  
TTGAGCTTTTTGTCTTAAATTCCTAGCGAGGTCCAGGCACGGTGGCTCACGCCTGTGATCC  
CAGCACTTTGTGAGGCTGAGGCAGGCAGATCACTTGAAGTCAAGGATTCGAGACCAGCCT  
GGCCATCATGGGAAAACCTGTCTCCACTAAAATGCAAAAATTAGCAGGGTGTGCTGGC  
ACTAATTCAGCTACTCGGGAGGCTAGGGCATGAGAATTGCTTGAAGCTGGGAGGCAAGA  
GGCTGCAGTGAGCTGACGTCACGCCACTGCCCTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGACTCT  
GTCTCAACAAACAAAGAAAAAATTGACTCTGGCCATTCAATTGGTGGTAGTCCCTAGAC

Fig. 3 Fortsetzung

CAAAGCTGGGTGGATACGGAAGTGCTTAGGCCCAGGCTGATGAGGCTCCTTTCTCCCTTC  
CAGGATGACCATTTGATGCCGGATGCTCACTCCACATGCTCAGATTTCCAATGGATTCTCA  
CTCTTGCCCTCTATCTTTCTCTAGCTGTGAGTACCTTCTTAAGTTTCTGGGGCCCCAGAA  
ACATGCTGGGCTCCTTCTTTTCTCATCCTTGCCATTTACATTTTCTGCCTCTGCTTTT  
CTTCTAAATGCTGCCAAGGTTGTGCAGGACTTCCATCCTCCACCCTCATTTCTTTCT  
GCCAACAACTACTGTGTGCTCATCCCTTCCACGTGCCTCTGAAGCGTATCTCAAGTATGT  
CTGCTCCTCTCCATCTCCACTGGCACTACCTTGGTTTAGGCCCTTGTATCTTCCACCTG  
GACTTTTGCCACATCTTCACTTTGAACTGCACATGTCCAAAATGAAATTCATTGTCTCC  
TCCAAACCTCTACCACCAAACAAGTGTGTGCTTCTGGGTCCCATCTGTCTCAGTGAA  
GAGGACCATCACTCACCAGCTGCGCAAATCAAGAACTTTGATGTTCCCTCTCCCTCACC  
TCCTGCATCTAATCAATCAGCACATCCTGTTGGTGTTCCTCCCAGTCTCTATCGATGCT  
GTCTATTTCTCTGCACCCTGTACAGCTTTGACTTCCACCTGCGTTAATTTAATTCTGCCT  
GGATTACTACACTGGCCTCCTTGACAACATGTTGTCTCACAGAAGGACCAAAGTGACCT  
ACCTGAAGGGTCACCTAGGTTGGGTCACTTCTTAGTCTCGAATCTGCCGTTAACTCTCAT  
GGATCAATTTGAAATTCCTTAGAATGAACCTCAAGGCCATTCATGAAGTGGACCTGCCA  
CCCAATCCTGTGCACCTCATCCTCTGTGAGCTAGCCATCCTGAACCTTTGTCTTTCCAC  
AATACACCAGGTGTTTACCTTTCTATACCTGCCCCCTTAACCCCTTCAACCTCATTCTTAT  
TGAGAATATTTAGTTTCAAGATTTAATGGGAATATCACCTGCTTTATGAAGTCTT  
TTTTGAGTATGTCCCCAAGTGACCTTTATCTACTTTGTTTCCCCCGCTGTTCTGTGGACT  
TAGGTTTTTTCAGAGCTCCTCCAAAATCACAGTAGTATACTCACTGTCTTATAAAATTAA  
ATGTGATTGCTTGAGGGTAGGGTTCATGCCTTGCTCATCTCTGTATTTCTGGCCTAGGGC  
CTGATACTGAGGAATGCTCAGTAAACGCACTCATTGAATGGACTTCAACAATGAGGTAAG  
AGAGGCAAGGTCCCACAGCTGGTGAGGCCAGAGACAGGACTCCAAGGCATTGTGCAGGCT  
GACTTCATGCTATTGGAGACCTCAGGTGGGCTTCCAAGTCTCATAAGACCCTCTTTCTCA  
CATTCTTTTCCAGTTTCTTATCCTGAGAATGAGATGATCTACAAGTGGGAAAATTTCAAG  
CTTGAAATCAATGAGAAGAACTCCTGGAAGCTCTTCCAGTTGGATTTTACAGGAGTGAGC  
AACAAAATGAAATAATCACAAACCCAGTTGGTGACCTGAATGAGGAGCCAAGGGACCTC  
CCCAGGGTAGCTCCCAGAGCAACCTGGAAACACTCTTACACATCCTGACCAAGTTCAG  
GGCAGTGAAGGCATGCCCTCATCGTTTCCAGAATGTGGATGGAGCCAGTCACCCAACCA  
GCCATTTCTCGTGAGAGGCATCTTGTCTGCTACCATGTGACTAGGCAGAAAATCTGCTT  
TTGTTTCATTTATTGAGTCAGTCTCTGGATGAGGGAAAGCTCATGCTCATGTGGCTAGAG  
CTTTGCTTGCACAGTATTAGGCAGGGGCAGAGGGCTGGGCTACCTAAAAAATACTTGCCC  
TTTTCTTGGGACTCTGGGGAAGCGGTTTTACTACCTTTGACTTGGGAGCCTTGCTCTT  
CTGCCAGCTAACCATGGGCCTGCCTCTTGGTTTTCTGCACCTCAGCTTTTCCCGGATAGG  
TGGGGACCCATCATCAAAAGTGACAGAGAAGATAAGGCCAGGGGCTTCAAGTCACTAG  
TGGTTCCGTTTAGTAGATGATTGTGCATTGTTTCAAAATGGTGCCCTAGTGACTACAAAG  
CCCCAGAGCCAGCATCATCAAAAGCAATGACAGTAGGTAAGCACCAGACCTCCTGGG  
AGTGAGGAGGATCTTGAGGAGAAAAGAGGTCTTCTTCTCCTCTGCTGGAGACTAGTTG  
ATCTGGAGACCTGGTTCCCTTCAATGTGAGAGTTATCTTGGGACTGGTCTCAAACCTTTC  
CAGTTGGGCCCTGGGGCAGGTCTCTCCATCTGGAGCATACTTACGTGCTCGGCGATTAA  
GGTTCAGAAATGCAGTGGTAGCCTGCTACTCTGGCCATCTTGGACCTTGATCCAGAGAATC  
TCTGCTTCAGGAGCTTCTAAGAGAGTCCAGCCCTGCCTCCAGAGAGAGGCTTGCCCTTCA  
CTGATGGCTGTGGAGCCTCTGATGGAATATTATTGCTGGTCAGGAATTCAGTGTCTTACA  
AGGAGGTTTCTTCTTCTCTAGACAGTTCTGTTTCATCAAAAACTCTCCCTGTTCTTCTG  
AAATTGGAGTCTCTGGAAGTTCCACACATTAAGCTTAGTTCTTTTCTTGGAACTGTCC  
AGGTTACATTAGTCCAGCCACTGTTTTCAGAGACCGAGATTAAACGATCAACATCATCAT  
TCCCGGCATGGATCATAGTCTGTTGTAGTCTACATAGCCCTAGTTTATTTTCTTCCCTT  
ATTCTTCAAAGGTGGGGTCCATTCACTTCTTAGTCCCAGTCCCTCTGGACATGGTCTAT  
TTAATTGTGTCCCTCTGACACTGCAATGACCAACCATGATCTGGTCAAAGAGGATAAGAG  
TTTGAGCAGAAAACCATCTTTAGCATATATTTTTTTGCTTTGGTTCATCAGCCCCAGATA  
TATTGTTTTCTTACCCGTGCTTCTCTCACTCCTCAAGAAGAAGAAAGTGTGTGTAGCA  
TCTTCTCTTGTCTTCAAGACAAATTGGCATCTCTTGACGAGCGGAGAAGGTTCTTTTT  
TGCCAGAAATAAATAAATAAATAAGAAATCATCCAACAGAATAATAAATCTTCGTGCAA  
CAAGAATATATTATATAAACCAGCAATTTTGCAGGGCCTGGGTATAACTAATTAGAAGT  
GTCTTAAATTGCAGTCAAGATCCCACGGCAAGAGGACTTTTGATAAATACATTCTGGCCA  
GTAGGCAAGTGCAGGGGTGGTCCGTGCAGCAGCTCTGGAGGAGTTCTATCCCAAAGCTAT

Fig. 3 Fortsetzung II

ACTCAACACACAGGTTTCCCACCTGACACACAGGTCGCTCCCTTGCCTTTCTTCCAGAAGAAT  
 CTGAGAAGCTTTGCTCCTTGAGTTTTCAGTGCTGCCAAGGTGAGTACGAAAGGCTGCTCTT  
 CTCATTACAGCTCCAGCCCACCCAGACCTGCTGGGCAGTTGATCCACTTTCCCAAATAGGA  
 GGACACACGGACAGGTTAGTGTCTGGTCTGCTTTACAAAGCTGTTGCCTGACAGGAGCA  
 AGAGTTGCTGAGTGCTGCTGGGTTCCAGGCTGTTCTGAGCTTGGATGGGCAGGGGCTAA  
 GCCACAGGGCCTGTCATGAGCCCTGCCCTGAAGGGACTTAAAAGACGACCTAATTATAGGC  
 CTAGGAATTTTACAGTATTGCAACTGCAATGTGATGCTGAAAGTGGAATGATGTCTTG  
 GGCTCAGAGAAAAGCCACACCAGCCTGGGAGTCATGATAGCAGCAGAGTGCTTGGGGAG  
 GGTGTGTCAGAGCATAAAGCAGCATGAATGCTACAAAAGAAGATGCCAACTAGAGATATA  
 GGTGTGTCATCAGGTCCCGGAGGAGCCATGACCGTCTAGCTGAGAGCCATGACCAAGGACA  
 CAATGTCCAAGTGACTGTGAGGACCTCAGTCTGCCCTGTTGGATGTGTATGCCACAGACCT  
 GACTTCTGGAGGGCTGACTGAAATGTTCAATTTTAAGCTTTTTCTTCTCTTTCCCTGAAAC  
 ACTCAGTTTGGGTTAGGGGTCATAGACTAAGACCAAAGAGTCCAGGGTTAGAATCTTGGT  
 GTAAAATTGACAGCCATCTCAGGAAATCTGTGAGCAGATGGGAATGGCTTTGGGTAAAGT  
 GCGTGTGGAATAATGTCAGTGGGAGCCGGGTGTCAGTGGGCGCTTTAGCATCAGATTCCAGA  
 ATGCAGATAGTCTGTATAGCTCATGTGAAACAGGGAGCCACCAAACTTTGGGGAGCAGG  
 CTAGTGCCGGTCTTGACCACCTGTGGAGCAGTGCTCACTACGAAGGCATTTTGGCATCA  
 CATGAATGTGAGAAAGGAGGCCAAAAGCATTCTGTGCTTCTCCACCACAGCAGACTT  
 CCCTAGTCTCATTTGCTGAGAGTAGACATTCTGAGGGCCAGCAGTGCAAGTGTGATGTGC  
 CTCAGAGGGTATGAAGCCCTTAGTCAGCCATCTGGATATCAGCTGCGTGGGCATGATATC  
 TAGAAGGCTAATTGATTTTTCACCTTTCACCTGACTCTCTTGCCAACCTGCAGAGACAGA  
 CATTGGGTGTAGGACAGTGAACCTGAGAAGGAAGCTATTAAGATTCTGGCCTTGGCTTAGC  
 TCTCAACTGGCCATTGGTCTTGACAGTAAGTCTTTTTCTGGGCTTCTTCTGGTCTTATTT  
 GTATGTATTGCATTGTACATCATGCCTCTATCCTAGGGAATACTGTGAGCTGAAAATG  
 AGACCTTACTGTTACGTCCTGCTAAGGGGGACCGTCTGTGTCAGCACTGTAATGCAGTG  
 ATGTTTTTGTGTCTTTCAGGTGACTTCATGGTCATGACGATTTTCTTCAATGTGAGCAG  
 GCGGTTTGGCTATGTTGCCCTTTCAAAACCTATGTCCCTTCTTCCGTGACCACGATGCTCTC  
 CTGGGTTTCTTTTGGATCAAGACAGAGTCTGCTCCAGCCCGGACCTCTCTAGGTAAAG  
 GAGAAACAGGATACGCATAGGCACATGGCTGGGAGTTGGCTGGGCCAGGGCAGAGTTGC  
 CTTGTCTATGGAGTCTTTTAACCAATGTGCGACATAGGTGAGGAGCTGAGCCCATCACTCT  
 TGTGCTCTTGACAGGATCACCTCTGTTCTGACCATGACCACGTTGGGCACCTTTTCTCGT  
 AAGAATTTCCCGCTGTCTCCTATATCACAGCCTTGGATTTCTATATCGCCATCTGCTTC  
 GTCTTCTGCTTCTGCGCTCTGTTGGAGTTTGTGCTGTGCTCAACTTCTGATCTACAACCAG  
 ACAAAGCCCATGCTTCTCCTAAACTCCGCCATGTATGAGCTGGGTATGGGAGTGGTGGC  
 AAGGCTTTGGAGTGTAAGACATGCTAGCAAGGGTACTGGGGATATGGCACATGGGTGGT  
 CAGCTTGCTGAGTGATGGAATGTTACCCAGGGTGGTGGCGGGGTTGAATCAACTTCTGTA  
 TGTAATGGTGAGAAGTTGGAGGAGAGAAGCCAAAGATATGGTGTGCCAAAGACAGTTTCCA  
 GAAATCCCGGAGCAGCACTTAGACTTGGGTTATCTTCCCTTGACTTTTCCCCACTTCTT  
 TCCTTGTCCATTTTAGCCTCGTATCAATAGCCGTGCCCATGCCCCGTACCCGTGCACGTTT  
 CCGAGCCTGTGCCCCGCAACATCAGGAAGCTTTTGTGTGCCAGATTGTCAACCACTGAGGG  
 AAGTGATGGAGAGGAGCGCCCGTCTTGCTCAGCCAGCAGCCCCCTAGCCCAGGTAGCCC  
 TGAGGGTCCCCGAGCCTCTGCTCCAAGCTGGCCTGCTGTGAGTGGTGCAAGCGTTTTAA  
 GAAGTACTTCTGCATGGTCCCCGATTGTGAGGGCAGTACCTGGCAGCAGGCCCCGCTCTG  
 CATCCATGTCTACCGCCTGGATAACTACTCGAGAGTTGTTTTCCAGTGACTTTCTTCTT  
 CTTCAATGTGCTCTACTGGCTTTTTTGGCTTAACCTGTAGGTACCAGCTGGTACCCTGTG  
 GGGCAACCTCTCCAGTTCCCCAGGAGGTCCAAGCCCCCTTGCCAAGGGAGTTGGGGGAAAG  
 CAGCAGCAGCTCAGGAGGAGCAGTACAGTTTTCCTGCCCCATTCCCCAAACAGAGCTTG  
 CAGAGGGTTTGTCTTTGCTGCCCCCTCTCCCTACCTGGCCCCATTCACTGAGTTTTCTCAG  
 CAGACCATTTCAAATATTAATAAATGGGCCACCTCCCTCTTCTTCAAGGAGCATCCGTG  
 ATGCTCAGTGTTCAAAACACAGCCACTTAGTGATCAGCTCCCTAAAACCATGCCTAAGT  
 ACAGGCGGATTAGCTATCTTCCAACAATGCTGACCACCAGACAATTACTGCATTTTTTCCA  
 GAAGCCCACTATTGCTTTGTCAGTGCTTTCGGGCCAGTTCTGGCCTCAGCCTCAAAGTGC  
 ACCGACTAGTTGCTTGGCTATACCTGGCACCTCATTAAGATGCTGGGCAGCAGTATAACA  
 GGAGGAAGAGATCCCTCTCCTTTGGTCAGATTATTATGTTCTCAGTTCTCTCTCCCTGCT  
 ACCCCTTCTCTGCAGATAGATAGACACTGGCATTATCCCTTTAGGAAGAGGGGGGGCA  
 GCAAGAGAGCCTATTTGGGACAGCATTCCTCTCTCTGCTGCTGTGACATCTCCCTCTC

Fig. 3 Fortsetzung III.

CTTGCTGGCTCCATCTTTTCGTCTGCACTACCAATTGAAATGCCCCTTCATCCAATGGGTATC  
TATTTTGTGTGTGATTATAGTAACTACTCCCTGCTTTATATGCCACCCTCTTCCTTCTC  
TTTGACCCCTGTGACTCTTTCTGTAACTTTCCCAGTGACTTCCCCTAGCCCTGACCAGGC  
ACTAGGCCTTGGTGACTTCCTGGGGCCAAGAACTAAGGAACTCGGCTTTGCAACAGGC  
ATTACTCGCCATTGATTGGTGCCCACCCAGGGCACACTGTCCGAGTTCTATCACTTGCTT  
GACCCCTGGACCCATAAACCAGTCCACTGTTATACCCGGGGCACTCTAACCATCACAATC  
AATCAATCAAATTCCCTTAAATTTGTATGGCACTGGAACCTTGGCAAAGCACTTTTGACA  
AGTTGTGTCTGATTGGAGCTTCATGATAGCCTTGTGACATCTTTAGGGCAGGATTCTTAT  
CCCCATTTTGCAGATGAAAACCCTGAGTCACAGATTTCTGTGGGACTGTGGATCTCACTG  
GAAGCTATCCAAGAGCCCACTGTCACCTTCTAGACCACATGATAGGGCTAGACAGCTCAG  
TTCACCATGATTCTCTTCTGTCACCTCTGCTGGCACACCAGTGGCAAGGCCAGAAATGGC  
GACCTCTCTTTAGCTCAATTTCTGGGCCTGAGGTGCTCAGACTGCCCCAAGATCAAATC  
TCTCCTGGCTGTAGTAACCCAGTGGAATGAATTTGGACATGCCCCAATGCTTCTATATGC  
TAAGTGAAATCTGTGTCTGTAATTTGTTGGGGGGTGGATAGGGTGGGGTCTCCATCTACT  
TTTTGTCACCATCATCTGAAATGGGGAAATATGTAAATAAATATATCAGCAAAGC

3' Ende

**No English title available.**

Patent Number: DE19644501  
Publication date: 1998-04-30  
Inventor(s): BILKE KLAUS (DE); GAUL RENATE (DE); KIOSCHIS PETRA (DE); POUSTKA ANNEMARIE DR (DE)  
Applicant(s): DEUTSCHES KREBSFORSCH (DE)  
Requested Patent: ☐ DE19644501  
Application Number: DE19961044501 19961025  
Priority Number(s): DE19961044501 19961025  
IPC Classification: C07K14/705; C12N15/70  
EC Classification: C07K14/705K  
Equivalents: ☐ EP0938558 (WO9818919), A3, JP2001503618T, ☐ WO9818919

---

**Abstract**

---

The present invention relates to a GABAA receptor subunit epsilon-related protein, a DNA coding such a protein and a method of producing the same. The invention also relates to the use of DNA and the protein as well as antibodies directed against the protein.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2